

**科学研究費助成事業 研究成果報告書**

平成 27 年 6 月 22 日現在

機関番号：11401

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2012～2014

課題番号：24592501

研究課題名(和文) 子宮体癌におけるCRP単一塩基多型とリンパ管侵襲・リンパ節転移との関連

研究課題名(英文) Association between CRP single nucleotide polymorphisms and lymphatic invasion, lymph node metastasis in endometrial cancer

## 研究代表者

藤本 俊郎 (Fujimoto, Toshio)

秋田大学・医学(系)研究科(研究院)・非常勤講師

研究者番号：20375249

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,900,000円

研究成果の概要(和文)：子宮体癌は発癌背景に環境因子や遺伝的素因が関与するものと推測されてきた。近年、他癌腫において、CRPの単一塩基多型1846 C>Tと転移や予後との間に相関性が報告され、子宮体癌においてもCRP塩基多型とリンパ節転移などに関連性が推定され、子宮体癌患者144例の遺伝子解析を行い、脈管侵襲との関連性を学会報告し、130名のリンパ節転移があるいは中等度以上のリンパ管侵襲との関連性解析を行い、統計学的な有意差を認め、医学雑誌に投稿中である。また、リンチ症候群を含む遺伝的背景を持つ子宮体癌患者を独自基準と分子学的解析により抽出し、その臨床分布と関連癌発生の傾向を明らかにし、原著論文として発表した。

研究成果の概要(英文)：Carcinogenesis in endometrial cancer (EC) have been speculated to be involved environmental factors and genetic predisposition. Recently, association of the C-reactive protein (CRP) 1846 C>T single nucleotide polymorphism and metastasis or prognosis in other cancers were reported. Such as also association between CRP polymorphism and lymph node metastasis (LNM) in EC were estimated. We performed genetic analysis of 144 EC patients, and reported association with lymphatic invasion (LI) to the society. We also analyzed association between 130 EC patients and LNM and/or severe LI in EC, and it is being submitted to the medical journal. In addition, we chose EC patients with genetic predisposition involved Lynch syndrome by our original strategy and molecular analysis. We revealed trend of clinical distribution and related cancer development, and reported as the original paper.

研究分野：婦人科腫瘍学

キーワード：子宮体癌 CRP単一塩基多型 リンパ管侵襲 リンパ節転移

### 1. 研究開始当初の背景

我々は、1993年～2004年の期間、当科で初回治療した子宮体癌患者について様々な解析を行い、表1に記載した内容を発表してきた。a)～d)の論文では、系統的後腹膜リンパ節（骨盤ならびに傍大動脈リンパ節）郭清を施行することにより、正確な術後進行期診断が可能になるだけでなく、リンパ節転移陽性の患者には治療的意義もある、リンパ節転移のある症例では、肝臓・肺・縦郭リンパ節などの遠隔部位に再発が多いため、術後補助療法は局所療法である放射線療法ではなく全身療法の癌化学療法が有効である、ことを発表した。しかしながら、リンパ節転移陽性例の30～40%は直径2mm以下の微小転移（Girardi F *et al.* *Gynecol* 1993;49:177-180）であるため、現在最も画像診断精度が優れているFDG-PET/CTを用いても、術前にリンパ節転移の有無を診断することは極めて困難である（Kitajima K *et al.* *AJR* 2008;190:1652-8）。また最近、子宮体癌におけるセンチネルリンパ節の同定が試みられているが、その有用性は実証されていない。このため、現在のところリンパ節転移の有無を診断するためには、系統的後腹膜リンパ節（骨盤ならびに傍大動脈リンパ節）郭清を施行することが最も正確と考えられている。しかしながら系統的後腹膜リンパ節郭清を施行することにより、麻酔時間の延長、同種血輸血頻度の上昇、下肢・下腿・下腹部の浮腫（図1）リンパ嚢胞による血栓症・神経圧迫症状（図2）などの弊害・合併症が出現することがあるため、系統的後腹膜リンパ節郭清術はリンパ節転移の可能性のある患者またはリンパ節転移陽性の患者にのみ施行すべきで、すべての子宮体癌患者に施行すべきではないと思われる。以上のことから、術前診断でリンパ節転移の可能性のある患者またはリンパ節転移陽性の患者をより正確に予測可能であれば、それらの患者にのみ系統的後腹膜リンパ節郭清を施行できる。

子宮体癌の標準術式は子宮全摘・付属器摘出・後腹膜リンパ節郭清(SLND)である。SLNDの施行により、上述の負の影響がしばしば発生する。SLNDは、診断・治療的意義が、付帯するリスクを上回る場合にのみ行われるのが理想だが、その術前評価には臨床的限界がある。

図1 リンパ浮腫



図2 リンパ嚢胞

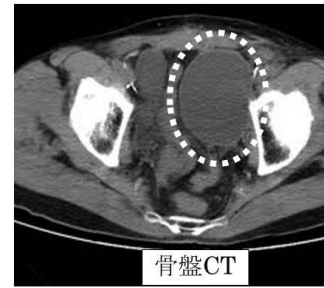


表1: 当科における子宮体癌に関するこれまでの論文

- a) リンパ節転移のある子宮体癌患者における傍大動脈リンパ節郭清の治療的意義 (Fujimoto T *et al.* *Gynecol Oncol.* 2007;107:253-259)
- b) 子宮体癌患者における病理組織学的予後因子と再発部位との関連 (Fujimoto T *et al.* *Gynecol Oncol.* 2009;112:342-347)
- c) 子宮体癌患者における骨盤ならびに傍大動脈リンパ節郭清の診断的・治療的意義 (Fujimoto T *et al.* *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2009;21:10-14)
- d) 子宮体癌患者における骨盤リンパ節郭清の診断的・治療的意義 (Fujimoto T *et al.* *Future Oncol.* 2009;5:459-463)
- e) 子宮体癌患者における傍大動脈リンパ節転移を予測する病理組織学的予後因子について (Karube Y, Fujimoto T *et al.* *Gynecol Oncol.* 2010;118:151-154)

子宮体癌は生活習慣病、先行・続発癌、家族歴を伴う場合が多く、発癌背景に環境因子や遺伝的素因が関与するものと推測されてきた。近年、他癌腫において、C-reactive protein (CRP) の単一塩基多型 (SNP) 1846 C>T と転移や予後との間に相関性が報告され、子宮体癌においても CRP-SNP 1846 C>T とリンパ節転移などに関連性が推定された。子宮体癌においても CRP-SNP 1846 C>T とリンパ節転移の有無に関連が認められる可能性が高い。子宮体癌においては、リンパ節転移の有無と最も関連する因子はリンパ管侵襲である。

### 2. 研究の目的

子宮体癌における CRP-SNP 1846 C>T とリンパ節転移・リンパ管侵襲との関連を検討し、リンパ節転移の術前予測精度の向上とリンパ節郭清の個別的な適応基準の確立を目的とする。

### 3. 研究の方法

過去に当科で系統的後腹膜リンパ節郭清を施行した子宮体癌症例で、DNA 解析の承諾が得られた患者から血液を採取し、DNA を抽出する。抽出した DNA を用いて PCR-RFLP 法で CRP-SNP 1846 遺伝子型を調べる。その結果、子宮体癌における CRP-SNP 1846 C>T がリンパ管侵襲・後腹膜リンパ節転移の独立した因子かどうかを検討する。CRP-SNP 1846 C>T がリンパ管侵襲・後腹膜リンパ節転移の独立した因子であった場合、CRP-SNP 1846 C>T が分子生

物学的にどのようにリンパ管侵襲・後腹膜リンパ節転移の有無と関連するかを、RNA microarray を用いて CRP-SNP 1846 C>T の Transduction pathway を解析する。

#### 4 . 研究成果

本研究においては、子宮体癌患者 144 例の CRP-SNP 1846 C>T の遺伝子解析を行い、脈管侵襲との関連性を認めて学会報告した。

リンパ節郭清を含む手術療法を実施された子宮体癌患者 130 名の CRP-SNP 1846 C>T と、骨盤リンパ節 (PLN) 転移があるいは中等度以上のリンパ管侵襲との関連性解析を行い、統計学的な有意差を認めた。このことから、子宮体癌患者において CRP-SNP 1846C>T の遺伝子解析は、リンパ節転移の術前予測に付加的に貢献する可能性が示唆された。既に報告を脱稿し、現在は英文医学雑誌に投稿中である。

本研究を展開し、リンチ症候群を含む遺伝的背景を持つ子宮体癌患者を独自基準と分子学的解析により抽出し、その臨床分布と日本における関連癌発生の傾向を明らかにした。効率的なスクリーニング法を新規考案し、原著論文として英文雑誌に発表した。

これらの成果は子宮体癌を含む遺伝性腫瘍の適正な診療適応に留まらず、発癌の予知や予防的医療の展開に貢献してゆくものと期待している。

#### 5 . 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計 12 件)

<英文>すべて査読あり

Sugawara T, Sato N, Shimizu D, Sato T, Makino K, Kito M, Tamura D, Kato A, Terada Y: Efficient Screening strategy for Lynch Syndrome in Japanese Endometrial Cancer. *Tohoku J Exp Med*, 235:117-125,2015.  
DOI: 10.1620/tjem.235.117

Otsuki A, Watanabe Y, Nomura H, Futagami M, Yokoyama Y, Shibata K, Kamoi S, Arakawa A, Nishiyama H, Katsuta T, Kudaka W, Shimada

M, Sato N, Kotera K, Katabuchi H, Yaegashi N: Paclitaxel and carboplatin in patients with completely or optimally resected carcinosarcoma of the uterus: a phase II trial by the Japanese Uterine Sarcoma Group and the Tohoku Gynecologic Cancer Unit. *International Journal of Gynecological Cancer*, 25: 92-97,2015

DOI: 10.1097/IGC.0000000000000302  
Shimizu D, Sato N, Sato T, Makino K, Kito M, Shirasawa H, Kumagai J, Terada Y: Impact of adjuvant chemotherapy for stage I ovarian carcinoma with intraoperative tumor capsule rupture. *J Obstet Gynaecol Res*, 41:432-439,2015.  
DOI: 10.1111/jog.12551

Futagami M, Yokoyama Y, Iino K, Aoki M, Shoji T, Sugiyama T, Ariga H, Tokunaga H, Takano T, Watanabe Y, Yaegashi N, Jingu K, Sato N, Terada Y, Anbai A, Ohta T, Kurachi H, Kuroda Y, Nishiyama H, Fujimori K, Watanabe T, Sato H, Tase T, Wada H, Mizunuma H: Investigation of the clinicopathological features of squamous cell carcinoma of the vulva: a retrospective survey of the Tohoku Gynecologic Cancer Unit. *Int J Clin Oncol*, 2015.  
DOI:10.1007/s10147-015-0803-x

Otsuki A, Otsuki T, Tokunaga H, Niikura H, Nagase S, Sugiyama T, Toyoshima M, Utsunomiya H, Yokoyama Y, Mizunuma H, Sato N, Terada Y, Shoji T, Sugiyama T, Nakahara K, Ohta T, Yamada H, Tase T, Nishiyama H, Fujimori K, Takano T, Takahashi F, Watanabe Y, Yaegashi N: Evaluation of postoperative chemotherapy in patients with uterine carcinosarcoma: a retrospective survey of the Tohoku Gynecologic Cancer Unit. *Int J Clin Oncol*, 2014.  
DOI: 10.1007/s10147-014-0732-0

Takano T, Otsuki T, Tokunaga H, Toyoshima M, Utsunomiya H, Nagase S, Niikura H, Ito K, Yaegashi N, Yamada H, Tase T, Kagabu M, Shoji T, Sugiyama T, Sato N, Fujimoto T, Terada Y, Nakahara K, Kurachi H, Yokoyama Y, Mizunuma H, Soeda S, Nishiyama H, Matsumoto T, Sato S, Shimada M, Kigawa J:

Paclitaxel-carboplatin for advanced or recurrent carcinosarcoma of the uterus: the Japan Uterine Sarcoma Group and Tohoku Gynecologic Cancer Unit Study. *Int J Clin Oncol*, 19:1052-1058,2014.

DOI: 10.1007/s10147-013-0658-y  
Tokunaga H, Watanabe Y, Niikura H,  
Nagase S, Toyoshima M, Shiro R,  
Yokoyama Y, Mizunuma H, Ohta T,  
Nishiyama H, Watanabe T, Sato N,  
Sugiyama T, Takano T, Takahashi F,  
Yaegashi N: Outcomes of Abdominal  
Radical Trachelectomy: Results of a  
Multicenter Prospective Cohort Study  
in a Tohoku Gynecologic Cancer Unit.  
International Journal of Clinical  
Oncology, 2014.

DOI: 10.1007/s10147-014-0763-6  
Yokoyama Y, Futagami M, Watanabe J,  
Sato N, Terada Y, Miura F, Sugiyama  
T, Takano T, Yaegashi N, Kojimahara  
T, Kurachi H, Nishiyama H, Fujimori  
K, Tase T, Mizunuma H:

Redistribution of resistance and  
sensitivity to platinum during the  
observation period following treatment  
of epithelial ovarian cancer. Molecular  
and Clinical Oncology, 2:212-218, 2014.

DOI: 10.3892/mco.2013.223

Shirasawa H, Kumagai J, Sato W,  
Kumazawa Y, Sato N, Terada Y:  
Retrieval and in vitro maturation of  
human oocytes from ovaries removed  
during surgery for endometrial  
carcinoma: a novel strategy for human  
oocyte research. J Assist Reprod  
Genet, 30:1227-1230, 2013.

DOI: 10.1007/s10815-013-0040-z

<和文>すべて査読あり

寺田幸弘 (2014) ART プロセスの再検証:  
次世代にむけて. 日本産科婦人科学会雑  
誌 66(8), 2007-2011.

白澤弘光, 熊澤由紀代, 熊谷仁, 富樫嘉  
津恵, 佐藤亘, 金森勝裕, 佐藤敏治, 寺  
田幸弘 (2014) Reduced Port Surgery 導  
入後の当科における腹腔鏡下手術成績の  
検討. 秋田県産科婦人科学会誌, 19, 3-8.  
熊澤由紀代, 熊谷仁, 金森勝裕, 兒玉英  
也, 寺田幸弘 (2014) 酸化再生セルロー  
ス膜を用いて造脘術を行った膣欠損症の  
1例. Akita J Med, 41(1), 35-39.

[学会発表] (計 5 件)

菅原多恵, 佐藤直樹, 加藤彩, 高橋和江,  
木藤正彦, 牧野健一, 佐藤敏治, 清水大,  
寺田幸弘 (2015) 子宮体癌におけるリン  
チ症候群のスクリーニング戦略: 360 症  
例の検討. 第 21 回日本家族性腫瘍学会学  
術集会, 6月 5~6 日, ラフレさいたま (埼  
玉)

菅原多恵, 佐藤直樹, 田村大輔, 木藤正  
彦, 牧野健一, 佐藤敏治, 清水大, 寺田  
幸弘 (2015) 子宮体癌におけるリンチ症  
候群の臨床分布とその識別法: 360 症例

の検討. 第 67 回日本産科婦人科学会,  
4月 10~12 日, パシフィコ横浜 (横浜)  
牧野健一, 木藤正彦, 菅原多恵, 佐藤敏  
治, 清水大, 佐藤直樹, 寺田幸弘 (2015)  
子宮体癌術後化学療法後に発症した急性  
骨髄性白血病の 1 例. 第 67 回日本産科婦  
人科学会, 4月 10~12 日, パシフィコ横  
浜 (横浜)

菅原多恵, 木藤正彦, 牧野健一, 佐藤敏  
治, 清水大, 佐藤直樹, 寺田幸弘 (2014)  
若年で発症し, 卵巣腫瘍との鑑別が困難  
であった結腸間膜原発血管周皮腫  
(hemangiopericytoma) の 1 症例. 第 66  
回日本産科婦人科学会, 4月 18~20 日,  
東京国際フォーラム (東京)

藤本俊郎, 清水大, 木藤正彦, 牧野健一, 佐藤  
直樹, 寺田幸弘 (2011) 子宮体癌における  
CRP 単一塩基多型とリンパ節転移・脈管  
侵襲との関連, 第 63 回日本産科婦人科  
学会学術講演会, 8月 29~31 日, 大阪国  
際競技場 (大阪)

[図書] (計 0 件)

[産業財産権]

出願状況 (計 0 件)

取得状況 (計 0 件)

[その他]

ホームページ等なし

6. 研究組織

(1) 研究代表者

藤本俊郎 (Fujimoto Toshio)

秋田大学・医学系研究科・非常勤講師

研究者番号: 20375249

(2) 研究分担者

佐藤直樹 (Sato Naoki)

秋田大学・医学部・講師

研究者番号: 40447199

清水大 (Shimizu Dai)

秋田大学・医学部・講師

研究者番号: 60400503

佐藤敏治 (Sato Toshiharu)

秋田大学・医学系研究科・助教

研究者番号: 70636183

(3) 連携研究者なし